

〈特集：「生大」コラボ企画Ⅰ（第30回年次学術集会より）〉

静脈血栓塞栓症の検体検査 —医療安全への取り組み—

増田 詩織

Laboratory specimen testing for venous thromboembolism and efforts for medical safety

Shiori Masuda

Summary Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE) are closely related. They are caused by stagnant blood flow, vascular endothelium damage, and increased blood coagulation. Acute PTE can lead to shock and sudden death, and it is a condition with a poor prognosis. Laboratory tests, including coagulation/fibrinolysis and ultrasonography, are important for DVT diagnosis, thrombophilia investigation, and treatment monitoring. The utility of laboratory tests depends on the knowledge and skills of technicians. Our aim is to outline the etiology, prevention, diagnosis, and treatment of DVT and PTE and explain the points to be considered in sample testing required in clinical practice, future issues, and their involvement in medical safety.

Key words: D-dimer, Deep vein thrombosis (DVT), Pulmonary thromboembolism (PTE)

I. 緒言

深部静脈血栓症（DVT）および肺血栓塞栓症（PTE）は密接に関係し、血流の停滞・血管内皮の障害・血液凝固の亢進によって発症する。急性PTEは、ショックや突然死を来す場合があり、予後不良の病態である。凝固線溶検査や超音波検査などの臨床検査は、DVTの診断・血栓性素因の探索・治療のモニタリングに重要である。また臨床検査の有用性は、検査担当者の知識と技術に左右される。今回、DVTおよびPTEについて、成因・予防・診断・治療を概説し、診療において必要となる検体検査の注意すべき

点と今後の課題ならびに医療安全への取り組みについて解説する。

II. 血栓症と塞栓症

血栓症は血管内に血栓が形成され、循環系の血流を閉塞する病態である。血栓は外因性血液凝固または内因性血液凝固によって形成される。血栓は血管内皮から遊離し循環系に乗って、最終的にどこかの血管を閉塞して塞栓となる。血栓塞栓症は血栓症と塞栓症をあわせた名称である。血管内腔が血栓により狭窄すると組織に供給される血流が低下し、低酸素症と乳酸の蓄

〒630-0293 奈良県生駒市乙田町1248-1
近畿大学奈良病院臨床検査部
E-mail: shiori-masuda@med.kindai.ac.jp

Kindai University Nara Hospital, Clinical Laboratory
1248-1 Otoda-cho, Ikoma City, Nara, 630-0293

積に伴う症状が現れる。血管内腔が閉塞すると酸素喪失状態になり、そこから先の部分は緊急に治療しなければ組織の壊死すなわち梗塞を起こすことになる。しかしほとんどの血栓は線溶系により分解し線維性組織に置換され、血栓で閉塞した血管は徐々に再灌流する。

血栓症において動脈血栓症と静脈血栓症は病態や治療が異なる。動脈血栓症は脳梗塞や心筋梗塞などの血流の速い環境下における血栓症である。静脈血栓症は深部静脈血栓症（DVT）やエコノミークラス症候群などの血流の遅い環境下における血栓症である。

血栓症は、血液組成（凝固能亢進または血栓形成傾向）・血管壁の状態（内皮細胞障害）・血流の状態（うっ血や乱流）のウィルヒョウの三徴のひとつまたは複数の異常によって起こる。凝固能亢進状態は、遺伝子欠損・自己免疫疾患・悪性腫瘍・炎症・感染症などが原因となり、敗血症からの播種性血管内凝固症候群（DIC）や癌に合併するDVTなどがある。また癌の放射線療法や化学療法はしばしば凝固能を亢進させる。内皮細胞障害の原因には、アテローム性動脈硬化・外傷・外科手術・感染症・血管分岐部の乱流などがあり、主なメカニズムは血液凝固系への組織因子の曝露である。血流障害の原因は、心不全などで起こる静脈血の鬱滞、エコノミークラス症候群における長時間座位保持などである。

肺血栓塞栓症（PTE）は急性と慢性に分けられる。急性PTEは主に下肢あるいは骨盤内のDVTが塞栓源となり、血栓塞栓子が肺動脈を閉塞して発症する。塞栓子の大きさや患者の心肺予備能によりショックや突然死を来し、重症例の予後は不良である。慢性PTEは器質化血栓により肺動脈が狭窄や閉塞している病態で、肺の組織が壊死に陥ると肺梗塞とよばれる。DVTでは慢性期に静脈弁が破壊されることにより血栓後症候群の原因にもなる。

急性PTEとDVTはわが国でも急速に増加してきており、迅速かつ適切な診断と治療が重要となる。一方、2004年以降の周術期のPTEは予防ガイドライン発表や予防管理料の診療報酬加算により減少傾向に転じている¹⁾。

Ⅲ. 予防および治療

静脈血栓塞栓症（VTE）の予防には一般的にベネフィット・リスク評価が求められる。抗凝固薬はVTEの予防に効果があるが、出血リスクは増加する。リスクを低減させるために、弾性ストッキング（ES）の着用、下肢間欠的空気圧迫法（IPC）の装着、低分子量ヘパリンの投与なども広く行われている。

抗凝固療法は症候性のDVTやPTEの初期治療の第一選択となっている。DVTの診断により最初に効果発現が迅速な未分画ヘパリンを静注または皮下投与する。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）がコントロール値の1.5～2.5倍となるように調節しながら使用する²⁾。非経口Xa阻害薬であるフォンダパリヌクスは、従来の未分画ヘパリンと比較して作用に個人差が少なく、モニタリングが必要ないため、皮下投与で簡便に使用できる。ただし腎から排泄されるため患者の腎機能には十分に注意する。

DVTの長期治療としてワルファリン内服を開始する。ワルファリンは、プロトロンビン時間の国際標準化比（PT-INR）でモニタリングを行い、海外ではPT-INR 2.0～3.0、わが国では1.5～2.5を至適治療域として使用する。発症原因や素因が長期にわたって存在する患者や複数回の再発を来した患者ではより長期の投与を行なう。

直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）は、海外でDVTおよびPTEの治療を目的としたダビガトラン・リバーロキサバン・アピキサバンおよびエドキサバンの臨床試験^{3,7)}が実施され、良好な結果が示されている。DOACは、DVTの治療において従来のワルファリン投与のPT-INR調節を必要とせず、効果発現が迅速で投与後早期から安定した効果を発揮する。入院の治療期間の短縮や外来の治療開始の安全な投薬が期待できる。ワルファリンによるDVT治療は、発症3ヶ月以降で血栓再発と出血のリスクが同程度となるため、多くの症例で長期投与を断念しなければならない。DOACは、ワルファリンより明らかに出血リスクが少なく、DVT治療において長期に使用される可能性が高い。

IV. VTEに関連する検査

Table 1に、血栓症診断の基本ステップを示す。VTEを疑う臨床症状からスクリーニング検査および分子マーカーの検査を行い、画像診断および病理診断によって確定診断を行う。その後必要に応じて、血栓性素因の精査、家族歴の精査、遺伝子解析から先天性か後天性かの判断を行う。検査の有用性を高めるためには、臨床医の判断でDVTの発症を予測する臨床的確率評価法（Wellsスコア⁹⁾・ジュネーブ・スコア¹⁰⁾・改訂ジュネーブ・スコア¹¹⁾）なども参考にすると良い。また凝固線溶検査の精度保証において検体の取扱いは極めて大切であり、検体の遠心分離・保存条件には十分に留意する¹²⁾。

1. Dダイマー

フィブリノゲンがトロンビンにより分解されてフィブリンになると、フィブリン1分子のEドメインとフィブリン2分子のDドメインが結合してDD/E構造を形成し、分子内の γ 鎖同士また α 鎖同士の架橋結合が起こる。隣り合うフィブリン分子のDドメインの2つの γ 鎖が結合してできるダイマーは、架橋化フィブリン断片のエピトープを認識するモノクローナル抗体を用いて測定する。フィブリノゲン分解産物を検出しないため、フィブリノゲン/フィブリン分解産物（FDP）に比べてフィブリン分解産物に

特異性が高い。

Dダイマーの検出はFDPと同様にフィブリンがプラスミンによって分解を受けた断片が血中に存在することであり、血栓形成と線溶反応を反映する。血栓形成は凝固亢進と凝固阻止のバランス（Fig. 1）、線溶反応は線溶亢進と線溶抑制のバランス（Fig. 2）が関係するため、測定結果を判断するときにはその背景に留意する必要がある。Dダイマーが異常値を示す代表的な病態はDICとVTEであり、手術後に発症しやすいDVTやPTEの早期診断にも有用である。しかしそのカットオフ値の設定は慎重な検討が必要であり、Dダイマーが陰性であればDVTやPTEを除外できることから、除外診断的な目的で使用すべきである。また敗血症性DICのように血栓形成に続く線溶が抑制されて活性化が弱い場合にはDダイマーの上昇は軽度となる。臨床症状からDVTやPTEを疑う場合には、Dダイマーの測定を行い、続いて下肢静脈超音波検査や造影CTなどの画像診断を行い、確定診断後に血栓溶解や抗凝固治療などが行なわれる。

現在市販されているDダイマーの測定試薬は、架橋化フィブリン断片を均一に検出していない。フィブリンが限定分解されて生じるDダイマーは、分子量の小さいものから大きいものまでさまざまあり（Fig. 3）、きわめて不均一な集合体である¹³⁾。このように多様性のあるフィブリン分解産物を単一のモノクローナル抗体を

Table 1 血栓症診断の基本ステップ

基本ステップ	問診・検査
①臨床症状（血栓症状） 症状が不定の場合が多い	頭痛、痺れ、胸痛、呼吸困難、痛み、腫れ、むくみ、Homans徴候など 年齢・血栓の種類・発症部位・発症状況・既往歴・生活歴・家族歴・薬剤服薬歴など 臨床的確率評価法（Wellsスコア・ジュネーブ・スコア・改訂ジュネーブ・スコア）
②スクリーニング検査 （迅速検査）	PT, APTT, フィブリノゲン, FDPまたはDダイマー、アンチトロンビン、赤血球数、血小板数など
③分子マーカー	TAT, F1+2, SF, FDPまたはDダイマー、PIC, PAI-1
④確定診断	下肢静脈超音波検査（静脈圧迫法・血流描写法など）・造影CTなどの画像診断、 病理診断
⑤原因精査 （血栓性素因スクリーニング）	（先天性素因） 凝固因子定量、凝固阻止因子（AT, PC, PS）の抗原量と活性、プラスミノゲン、 フィブリノゲン、ホモシステイン、LP(a)など （後天性素因） ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β_2 -グロブリンI抗体、 悪性腫瘍・慢性骨髄増殖性疾患・発作性夜間ヘモグロビン尿症の検査など
⑥先天性か後天性か	家族歴、家族精査、遺伝子解析など

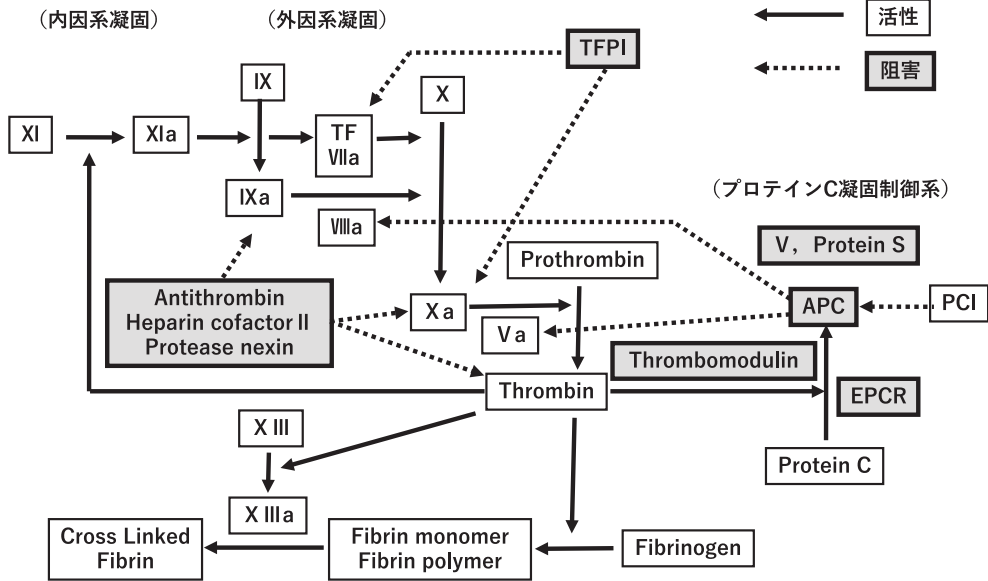


Fig.1 凝固系と凝固阻止系

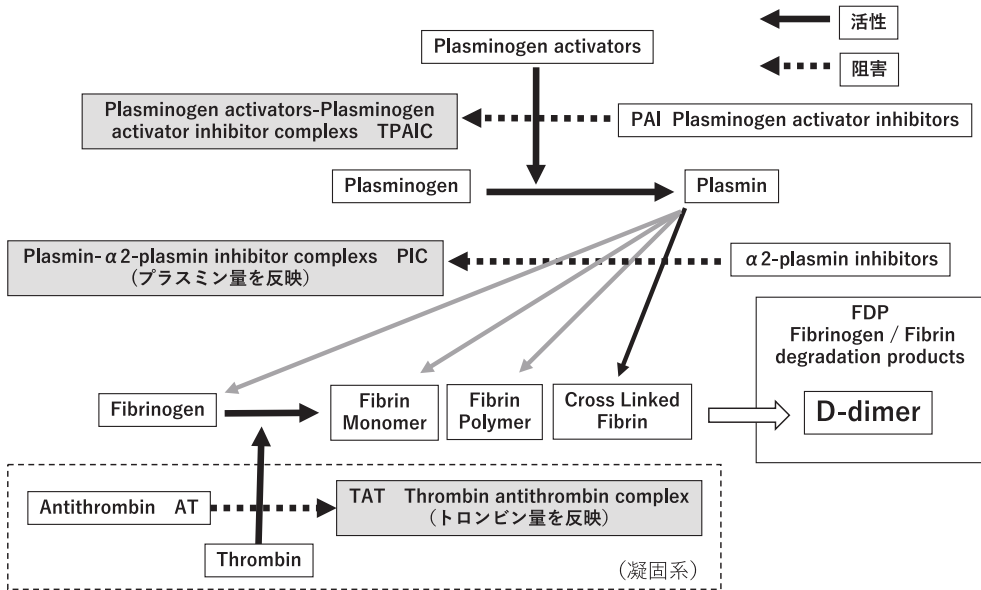


Fig.2 線溶系と線溶抑制系

用いて測定することには無理があり、分解産物の測定部分（DDフラグメント、DD/Eフラグメント）は測定法によって異なり試薬間差も大きい。表示単位もフィブリノゲン相当量、Dダイマー値、DD/E単位など一定でなく、標準化が難しく診断基準の設定も難しい。

2. 分子マーカー

活性化第X因子（FXa）によりプロトロンビン（FII）が活性化されると、プロトロンビンフラグメント1+2（F1+2）が遊離し、トロンビン（FIIa）が生成される。トロンビンは阻止因子であるアンチトロンビン（AT）と結合して短時間で活性を失い、トロンビン-アンチトロ

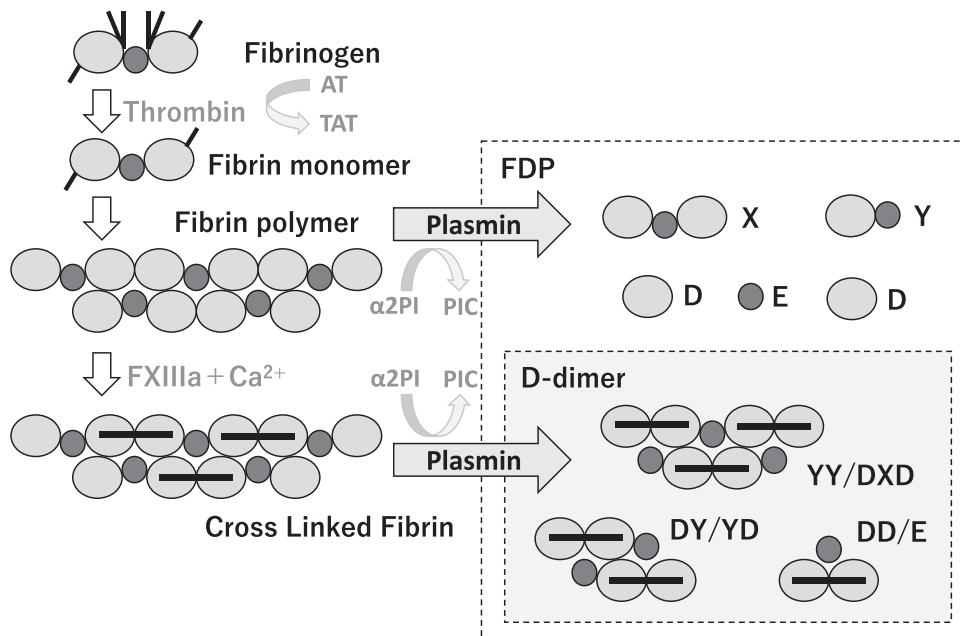


Fig. 3 フィブリン分解産物の生成過程のモデル (文献13を改変)

ンピン複合体 (TAT) が生成される。トロンピン生成量は凝固活性化の程度を反映するが、半減期は数秒と極めて短く測定は困難である。一方、TATの半減期は数分程度と長くトロンピンの産生量と相関するため、TAT測定によって間接的にトロンピン産生を評価できる。TATは採血時や保管時の状況によってアーチファクトが出やすい。採血困難時の長時間の駆血や過度な吸引の採血、不適切な抗凝固剤との混和、保管時の不適切な温度管理などが原因となる¹⁴⁾。Dダイマーなどの凝固活性化を示すマーカーが正常である場合には、アーチファクトを考慮して再検や他の凝固活性化マーカーの可溶性フィブリン (SF)・プロトロンピンフラグメント (F1+2)などを測定する。DICなどで明らかな凝固亢進がみられるにも関わらずAT減少や機能低下をしている際にはTATが高値とならない場合がある。このような場合にはSFなど他の凝固活性化マーカーを測定する。

3. 血栓性素因の検査

DVTおよびPTEの誘因としての凝固線溶系の異常は多数知られている。日本人では抗リン脂質抗体症候群と、アンチトロンピン・PC・PS

に遺伝子異常を有する場合が多く、いずれも常染色体顕性遺伝である。その多くはヘテロ変異保有者で、アンチトロンピン0.18%、PC 0.16%、PS 1.8%と報告されている¹⁵⁾。とくに若年発症例・家族内発症例・再発例・まれな部位での発症例は、スクリーニングする必要がある。

4. 急性PTEの検査

急性PTEの血液ガス分析では、低酸素血症・低二酸化炭素血症・呼吸性アルカローシスが特徴的所見である。動脈血酸素分圧 (PaO₂) が80Torr (mmHg) 未満となり、肺胞気-動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂) も20 Torr以上に開大することが多いが、PaO₂が正常またはA-aDO₂開大を認めなくても本症は否定できない¹⁶⁾。経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) の測定は簡便で頻回に持続して非侵襲的に実施できるため、周術期管理のスクリーニング法として有用である。

脳性ナトリウム利尿ペプチド¹⁷⁾ (BNP)・トロポニンIおよびT¹⁸⁾・心筋型脂肪酸結合蛋白¹⁹⁾ (H-FABP)などのバイオマーカーは、院内イベント発生の陰性的中率が高く、予後良好な患者群を区別するのに有効である。

V. 肺血栓塞症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞症) 予防ガイドライン

2004年に、日本血栓止血学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科・新生児血液学会、日本集中治療医学会、日本静脈学会、日本心臓病学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本麻酔科学会、肺塞栓症研究会により、わが国におけるVTEの予防ガイドラインが作成・発行された²⁰⁾。

本ガイドラインは日本人の理想的なVTE予防法の推奨を試みており、可能な限りの日本人データを収集して策定された。しかしランダム化された試験が乏しく、VTEの予防を考慮する指針に過ぎないこと、各々の症例では複数のリスクが重複してその評価が複雑となり、画一的なVTE予防は容易でないこと、予測していない血栓性素因が存在する可能性もあり、後天的なリスク評価ではVTE予防は困難であることが記載されている。

本ガイドラインでは、疾患や手術（処置）のリスクレベルを低リスク・中リスク・高リスク・最高リスクの4段階に分類し、各々に対応する予防法を推奨している。対象患者の最終的なリスクレベルは疾患や手術（処置）のリスクの強さに付加的な危険因子を加味して、総合的にリスクの程度を決定する。最高リスクにおいては抗凝固療法を積極的に推奨している。出血のリスクが高い場合には理学的予防法のみでの予防も考慮する。いずれの予防法の施行時にも本ガイドラインを参考に、個々の症例のリスク評価や予防法は最終的に主治医がその責任において決定し、合併症の危険を伴う予防法の施行は患者と十分に協議を行い、インフォームドコンセントを取得するように明記されている。

VTEの予防法の種類は、早期離床および積極的な運動、ESの着用、IPCの装着、低用量未分画ヘパリン、用量調節未分画ヘパリン（APTTの正常値上限を目標として投与量を調節）、用量調節ワルファリン（PT-INRが1.5～2.5となるように調節）などの単独または併用がある。

抗凝固療法の合併症の対応として最も重要なのは出血への対応である。ほとんどの出血は投薬中止と局所圧迫および適当な輸血により対応が可能である。しかし未分画ヘパリン投与の合

併症で生命を脅かす恐れがある出血の場合、硫酸プロタミンにより未分画ヘパリンの効果を中和させる必要がある。抗凝固療法の継続が困難な場合の代替予防法は、ES着用またはIPCの装着を選択する。出血以外の合併症ではヘパリン起因性血小板減少症Ⅱ型が重要である。血小板減少に伴い出血ではなく重篤な動脈血栓が生じる。治療は未分画ヘパリン投与の中止と代替抗凝固薬（保険適用はないがアルガトロバン）が必要となる。

ワルファリン服用の合併症で生命を脅かす出血でPT-INRが延長しているときは、直ちに血漿輸血により凝固欠損を補正しつつビタミンKを静脈注射する。本ガイドラインでは、アスピリンおよびデキストランは積極的には推奨していない。また低分子量ヘパリンは欧米においてはVTEの予防効果が高く評価されているが、本ガイドラインでは保険承認薬剤の未分画ヘパリンとワルファリンを原則的に推奨している。

VI. 肺血栓塞症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン

2004年に、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本静脈学会、日本呼吸器学会、日本血栓止血学会により、我が国における肺血栓塞症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドラインが作成・発行された²¹⁾。本ガイドラインは、臨床の循環器内科医や心臓血管外科医および手術に携わる外科系の医師がPTEおよびVTEをどのように診断して治療していくかを示したものである。

2009年に、VTEにおける血栓溶解療法や抗凝固療法の有効性を示唆する報告、新規薬剤の保険適用、カテーテル的治療や外科的治療成績の向上、下大静脈フィルターの使用の増加、肺高血圧の有効な治療薬の利用、周術期VTEの理学療法による予防などの知見を積み重ねて、本ガイドラインは改訂された²²⁾。2017年には、新規に承認された抗凝固薬の導入に伴い治療法が大きく変化したことから、2回目の改訂が行われた²³⁾。

DOACはただちに抗凝固作用が発揮され、未分画ヘパリンやフォンダパリヌクスからの切替

投与が可能となった。凝固検査による用量調節は必要なく、薬剤相互作用が少ないなどの利点を有する。わが国では、ダビガトラン・リバーロキサバン・アピキサバン・エドキサバンが心房細動や整形外科手術後 VTE 予防で先行して使用されてきた。VTE 治療には 2014 年より順次エドキサバン・リバーロキサバン・アピキサバンがわが国で承認された。ヘパリン・ワルファリンの標準治療との比較で、VTE 再発に関しては癌患者を含め非劣性であり、頭蓋内出血など出血性合併症が有意に少ない。初期治療から経口抗凝固薬にて治療することも可能となった。一方、DOAC は腎不全患者に使用できない、RCT 非適応例や重症例が少ない、VTE に対する長期間投与の経験が少ない、中和剤がない、薬価が高額であるなどの問題が指摘されている。しかし投与方法が簡便であり、出血性合併症が少ないことから、初期・維持治療における DOAC の使用を海外主要ガイドラインでも推奨されている。

Ⅶ. 医療安全における血栓症対策²⁴⁻²⁷⁾

下肢静脈血管超音波検査や凝固線溶検査等をはじめとする臨床検査は、周術期の DVT の診断、リスク評価と予防策の選択に不可欠である。医療安全活動に臨床検査技師が加わり血栓症対策を臨床と連携して活動を行うことは極めて大切である。

近畿大学病院では、2002 年 4 月に整形外科の人工膝関節置換術 (TKA) の血栓症対策を開始した。2002 年 11 月には安全管理委員会に血栓対策部会を発足し、多くの診療科で科別の血栓症対策を開始した。2003 年 1 月より過去の術後症例の集計から外科系各科共通のリスク評価表を作成・採用して科別の血栓症対策が開始した。その後整形外科と婦人科の IPC の装着を中心とする臨床検討が行い、2003 年 8 月にこれらの臨床検討の結果を評価して、安全管理委員会へ血栓症対策の原案作成と提案、医師・看護師や医療従事者の教育と啓蒙を目的とする研究会 (月 1 回の勉強会と年 1 回の学術集会を開催) を発足した。2003 年 9 月に手術申し込み時の PTE リスク評価を義務化、2004 年 3 月には肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症予防ガイドラインを受け一部

改訂した。

婦人科では、2002 年に妊娠以外の全手術症例 411 例中 3 例の術後 PTE (うち 2 例はショック例) を経験した。2003 年 1 月より術前血栓症例を除く全例に術後 IPC を装着する予防対策を行ったところ 6 例 / 191 例 (うちショック例はなし) の PTE を経験した。2003 年 7 月から全症例に対して術前のリスク評価と Dダイマー検査および下肢静脈血管超音波検査を用いて血栓症の有無を精査し、術前血栓症例の IPC の装着を禁忌とする予防対策を行った。結果 PE 発症例は 0 例 / 198 例となった。婦人科手術においては全症例に対して開始した術前リスク評価と Dダイマーのスクリーニング検査および下肢静脈血管超音波検査による血栓症の有無の精査は有用であった (Table 2)。

整形外科では術後血栓症の予防を目的に 2002 年 4 月より血栓症例を除く全症例に IPC の装着 (帰室後直ちに IPC 装着して 48 時間連続使用) を開始した。しかし 3 ヶ月間に 13 症例中 6 例 (46%) の PTE (中等症 2 例、軽症 3 例) を経験したため IPC の装着を一時中断した。IPC の術後装着により術中形成された血栓を遊離させる可能性があると考え、TKA の術中血栓形成について臨床研究を行った。術中に使用する止血圧迫帯の影響も比較検討した。結果、下肢静脈血管超音波検査においては、使用群の 75%、非使用群の 67% に血栓所見を認めた。使用群は近位血栓が多く、非使用群は遠位血栓が多く認められる結果であった。凝固線溶検査は、TAT・PIC・FDP・D-dimer・SF・FMC・tPA/PAI 複合体・tPA が術中に大きく変動し、tPAI-1・フィブリノゲンは術後に高値に変動した。術前および術直後の凝固線溶検査の結果より血栓形成の予測は困難であった。下肢静脈血管超音波検査および凝固線溶検査の結果より、止血圧迫帯使用群は非使用群に比べ血栓形成傾向が強い、また TKA の術後例は血栓が存在する例が多いことから、術後の IPC 装着は厳密な注意が必要と考えた (Table 3)。

血栓症対策の効果について、当院における術後 PTE の発症頻度の推移は、2002 年 10 月～2003 年 9 月の 4101 例中 PTE 発症 14 例、致死性 PTE の発症は 2 例であった。PTE 発症の内訳をみると、婦人科 7 例、整形外科 4 例であった。その後、婦

生物試料分析

Table 2-1 婦人科手術例の予防対策

Grade	点数	予防群 上半期予防対策法	予防群 下半期予防対策法
		術前にDダイマー測定・下肢静脈エコーで血栓の確認	
1	0~5	術中術後弾性ストッキング装着, 早期離床	術中術後弾性ストッキング装着, 早期離床
2	6~10	弾性ストッキング+術中IPC	弾性ストッキング+術中IPC
3	11~15	Grade 2に加え+術後より第1歩行までヘパリンCaまたはヘパリンNa使用	Grade 2に加え+術後より第1歩行までヘパリンCaまたはヘパリンNa使用
4	>16	Grade 3に加え+術後未分画ヘパリンNa (12000u/day)5~7日間使用 術前血栓症例を除き, 術後IPCを装着	Grade 3に加え+術後未分画ヘパリンNa (12000u/day)5~7日間使用 術前血栓症例を除き, 術後IPCを装着

Table 2-2 婦人科手術例の予防対策とPTE発症

	非予防群 (12ヶ月)	予防群上半期 (6ヶ月)	予防群下半期 (6ヶ月)
例数	411	191	198
平均年齢 (歳)	44.7	43.3	45.2
平均BMI	22.49	21.85	23.21
悪性 (%)	30.9	29.8	28.8
平均手術時間 (分) 出血量	181分 536mL	165分 498mL	158分 487mL
PTE発症例 例数 発症率(%)	3 (0.7%)	6 (3.1%)	0 (0.0%)
ショック症例 例数 発症率(%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Table 2-3 予防群下半期のDダイマーと超音波検査

	症例数	Dダイマー上昇例	DVT症例
良性	138	22	4
悪性	60	25	11
合計	198	47	15

人科と整形外科でIPCの装着に関する臨床検討により、IPC装着を慎重に取り扱い、2003年10月～2004年9月は4002例中PTE発症2例、致死性PTE発症1例となった。また婦人科と整形外科におけるPTE発症例は認められずPTE発症予防の改善ができた。2004年10月～2005年9月においても3796例中PTE発症2例、致死性PTEは0例であった (Table 4)。

2002年から開始した院内の血栓症対策は、活動初期は手探りで、各診療科より様々な問い合わせを集め、関連部署を交えて毎月行われる研究会で討議を重ね、問題解決に取り組んだ。当時の問い合わせがあった内容をTable 5に示す。幾つかの臨床試験等を実施しながら、その結果を基に血栓症予防処置について討議して見直し、整形外科や婦人科などのPTE発症を減少させることができた。患者に安全な医療を提供することを目的として成果をあげていると考える。

PTE発症の塞栓源の多くは下肢や骨盤内の静脈血栓であり、下肢の筋肉が収縮し筋肉ポンプの作用により静脈還流量が増加して、血栓が遊離し発症することが推測される。安静解除後の起立や歩行、排便・排尿の際には注意を要する²⁸⁻²⁹⁾。現在も急性PTE発症を完全に予防することは難しいため、スタッフが協働で血栓症対策クリニカルパスなどの取組みを継続していく必要がある。

Ⅷ. 結語

VTEの予防に関して日本人データは少しずつ蓄積されつつあるがまだまだ十分ではなく、欧米のガイドラインのように十分なエビデンスに基づいた予防方法を確立する必要がある。個々の症例に対するリスク評価や予防法は、ガイドラインを参考にしつつも最終的には主治医を中心

Table 3-1 TKA術後の下肢超音波検査

	圧迫止血帯 使用群	圧迫止血帯 非使用群
例数	21例 (計測不可1例)	24例 (計測不可3例)
術中出血量	317 ± 122 ml	312 ± 173 ml
術後出血量	547 ± 214 ml	461 ± 267 ml
血栓認めず	5/20 25%	7/21 33%
遠位血栓あり	7/20 35%	9/21 43%
近位血栓あり	8/20 40%	5/21 24%

Table 3-2 TKAの術前・術後の凝固線溶検査

		術前データ		術直後データ	
		術後血栓なし	術後血栓あり	術後血栓なし	術後血栓あり
PT sec	sec	12.8 ± 0.6	12.8 ± 0.9	13.1 ± 0.5	13.1 ± 0.8
PT %	%	94.6 ± 11.2	95.6 ± 12.3	88.0 ± 9.9	88.7 ± 10.9
PT INR		1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
APTT	sec	31.5 ± 5.4	29.9 ± 3.4	31.9 ± 5.2	30.6 ± 3.8
Fibrinogen	mg/dL	314.1 ± 71.9	279.0 ± 82.5	290.1 ± 63.5	252.1 ± 81.3
FDP	μg/mL	4.3 ± 2.3	3.7 ± 1.7	12.5 ± 3.9	17.7 ± 12.3
AT3	%	87.7 ± 12.6	88.5 ± 14.5	82.5 ± 15.3	82.2 ± 16.5
PLG	%	88.3 ± 17.4	85.7 ± 16.1	84.4 ± 15.2	82.0 ± 16.3
A2PI	%	85.6 ± 11.4	87.0 ± 12.2	75.4 ± 10.1	78.1 ± 11.0
PC	%	89.8 ± 10.6	88.5 ± 19.3	87.2 ± 13.0	83.5 ± 20.9
PAI-1	ng/mL	17.8 ± 9.5	16.7 ± 10.0	25.9 ± 14.4	25.0 ± 24.9
TAT	ng/mL	11.1 ± 17.2	8.3 ± 16.5	51.4 ± 22.7	61.0 ± 23.7
PIC	μg/mL	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.4	2.5 ± 1.9	2.6 ± 1.4
DD	μg/mL	1.2 ± 1.5	1.0 ± 1.0	12.8 ± 8.1	15.9 ± 13.4
TM	U/mL	10.4 ± 3.0	10.4 ± 3.9	10.3 ± 1.1	10.7 ± 1.7
TPAIC	ng/mL	12.1 ± 5.8	9.5 ± 4.1	18.1 ± 11.1	15.5 ± 8.8
tPA	ng/mL	8.6 ± 4.2	7.9 ± 2.9	11.4 ± 6.1	10.9 ± 4.3
SF	μg/mL	4.3 ± 4.6	12.9 ± 32.6	8.7 ± 4.0	14.9 ± 13.6
FMC	μg/mL	5.4 ± 4.6	17.7 ± 39.6	24.0 ± 9.0	63.8 ± 65.4
WBC	10 ³ /μL	5.6 ± 2.1	5.7 ± 1.6	8.9 ± 5.1	8.4 ± 3.8
RBC	10 ⁶ /μL	3.3 ± 0.3	3.4 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.4
PLT	10 ⁴ /μL	23.6 ± 7.7	22.9 ± 6.1	22.2 ± 8.2	21.7 ± 5.3

Table 4 血栓症対策の効果 (周術期PTEの発症頻度)

	全身麻酔例数	肺塞栓症例数	致死性肺塞栓症例数	内訳
2002.10 ~2003.9	4,101例	14例 0.340%	2例 0.050%	婦人科 悪性 6例 良性 1例 整形外科 人工関節 3例 その他 1例 外科 悪性 1例 良性 1例 形成外科 良性 1例
2003.10 ~2004.9	4,002例	2例 0.049%	1例 0.025%	脳神経外科 良性 1例 眼科 良性 1例
2004.10 ~2005.9	3,796例	2例 0.053%	0例 0.000%	婦人科 悪性 1例 脳神経外科 良性 1例
2005.10 ~2006.9	4,047例	4例 0.099%	0例 0.000%	婦人科 悪性 1例 産科 緊急帝王切開 1例 外科 悪性 1例 心臓外科 ショック例 1例
2006.10 ~2007.9	4,087例	0例 0.000%	0例 0.000%	
2007.10 ~2008.9	4,070例	2例 0.049%	0例 0.000%	外科 良性 1例 婦人科 悪性 1例
2008.10 ~2009.9	4,023例	1例 0.025%	0例 0.000%	外科 良性 1例

Table 5 血栓症対策への問い合わせ内容

① 術前に義務化されたPTE/DVTリスク評価表の簡略化の要望（問診がおろそかになる可能性あり）
② 未分画ヘパリン投与例・使用量の増加（モニタリング目的のAPTT件数増加）
③ Dダイマーによる除外診断（測定法・カットオフ値の設定）
④ 血栓性素因のスクリーニング（プロテインS検査の問い合わせ・依頼件数増加）
⑤ 術前の抗凝固療法（硬膜外麻酔例の術前ヘパリン投与の硬膜外血腫の恐れなど）
⑥ 抗血小板療法の増加と術前の休薬（休薬開始時期、休薬期間）
⑦ ワルファリン服薬例の増加（服薬コンサルテーション担当医）
⑧ 看護師の教育啓蒙（患者のPTE発症の第一発見者は病棟看護師が多い）
⑨ 血栓症対策チームの編成（緊急時対応・手順）
⑩ クリニカルパスへ血栓症対策パスの導入
⑪ 静脈血管超音波検査と静脈造影の術者の手技、画像判読者の技量
⑫ 静脈血管超音波検査・静脈造影で確認された血栓の種類（壁血栓、浮遊血栓）
⑬ 静脈フィルター、IPC装着、抗凝固療法の適否とタイミング
⑭ 凝固検査の問い合わせの増加（APTTの問い合わせの増加、Cross Mixing Testの実施）

とする医療スタッフがその責任において決定していくことになる。合併症の危険を伴う予防法の施行においては、患者と十分に話し合いインフォームドコンセントを得て、各職種の医療スタッフが協力してチーム医療を展開する必要がある。臨床検査はその重要な鍵を握っている。

本論文内容に関する著者の利益相反：なし

文献

- 1) Nakamura M, Yamada N, Ito M. Current management of venous thromboembolism in Japan: Current epidemiology and advances in anticoagulant therapy. *J Cardiol* 66: 451-459. 2015.
- 2) 増田詩織, 保田知生：けんさ質問箱Q&A ヘパリンのモニタリングはAPTTだけでよいのか, 検査と技術 33 : 874-876. 2005.
- 3) Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 369: 1406-1415. 2013.
- 4) Nakamura M, Wang YQ, Wang C, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of venous thromboembolism: a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. *J Thromb Haemost* 13: 1606-1614. 2015.
- 5) Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363: 2499-2510. 2010.
- 6) Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366: 1287-1297. 2012.
- 7) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 369: 799-808. 2013.
- 8) 朝倉英策, 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版. 中外医学社, 東京 2018.
- 9) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83: 416-420. 2000.
- 10) Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 161: 92-97. 2001.
- 11) Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 144: 165-171. 2006.
- 12) 家子正裕, ほか：凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス, 日本検査血液学会誌 17 : 149-157. 2016.
- 13) 福武勝幸, 凝固検査の標準化と現状 Dダイマーの現状と標準化に向けた課題. *生物試料分析* 32 :380-385. 2009.
- 14) 増田詩織, ほか, 小型自動免疫測定装置パスファーストを用いたトロロンビン・アンチトロロンビンⅢ複合体測定の検討. *機器・試薬* 31 : 405-410. 2008.

- 15) Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, et al. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 124: 14-18. 2009.
- 16) Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2105-2108. 2000.
- 17) ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 107: 2082-2084. 2003.
- 18) Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 116: 427-433. 2007.
- 19) Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 28: 224-229. 2007.
- 20) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン. Medical Front International Limited, 東京 2004.
- 21) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2002-2003年度合同研究班報告）. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン, https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2004_andoh_h.pdf
- 22) 日本循環器学会, 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン（2009年改訂版）
https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf
- 23) 日本循環器学会, 循環器病ガイドラインシリーズ2017年版: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン（2017年改訂版）, https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
- 24) 近畿臨床血栓性疾患研究会（高杉嘉弘, 保田知生, 松尾 理 編）, 血栓塞栓症研究の新展開: 近畿臨床血栓性疾患研究会, 大阪狭山 2007.
- 25) 増田詩織: 検査から研究へー過去の学会・研究会・技師会活動, 日常業務, チーム医療への参画を振り返って, *臨床病理* 56: 906-914. 2008.
- 26) 保田知生, ほか. 当院における7年間の周術期血栓症予防対策の効果. *心臓* 42: 995-996. 2010.
- 27) 保田知生, ほか. 当院における肺塞栓症既往と術前肺塞栓症における周術期予防対策について. *心臓* 43: 1035-1036. 2011.
- 28) Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol* 24: 132-138. 2001.
- 29) Yamada N, Nakamura M, Ishikura K, et al. Triggers of acute pulmonary thromboembolism developed in hospital, with focusing on toilet activities as triggering acts. *Int J Cardiol* 98: 409-411. 2005.